ITEM 167 : HÉPATITES VIRALES

Hépatite = inflammation du foie, le plus souvent avec cytolyse hépatique (↗ transaminases = nécrose hépatocytaire), parfois révélation par cholestase ou forme mixte
- Hépatite **aiguë < 6 mois** (transaminases > 10N, sur foie antérieurement sain) ou **chronique si > 6 mois**

Causes de cytolyse (↗ transaminases)

Virales

Asymptomatiques dans 90% des cas, hépatites majoritairement bénignes (bonne évolution <15j), ALAT > ASAT
- +++**VHA/VHB/VHC/VHD/VHE** : non-cytopathogènes, la réponse immunitaire cause les lésions
- Virus du groupe herpes : **HSV, EBV, CMV, VZV,**
- **Dengue, fièvres hémorragiques,**
- Primo-infection **VIH**…

Hépatiques

- **Agression des hépatocytes** :
  . Cytolyse modérée <10N : stéatohépatite dû à l'OH/syndrome métabolique ou hémochromatose
  . Cytolyse importante >10N : hépatite toxique (xénobiotique : médicament, drogue, champignon, complément alimentaire, phytothérapie), auto-immune maladie de Wilson
- **Mise en pression des hépatocytes** (si hypoxie/Budd-Chiari : cytolyse >10N) : hyperpression **biliaire** (calcul/compression), **veineuse sus-hépatique** (insuffisance cardiaque, thrombose des veines sus-hépatiques), **ischémie hépatique** (état de choc, thromboses de l'artère hépatique/veine porte)

Autres

Augmentation des transaminases par atteinte musculaire : cytolyse prédominant sur les **ASAT**, **CPK**+
- Effort prolongé
- Souffrance musculaire ou myocardique
- Myopathie

Hépatite aiguë

Diagnostic

Le + souvent **asymptomatique**, sinon symptômes non spécifiques (asthénie, céphalées, nausées, douleurs abdominales et articulaires, syndrome pseudogrippal, fièvre, éruption cutanée, parfois ictère cholestatique)
Tout tableau compatible => bilan sanguin hépatique : ASAT, ALAT, GGT et PAL
Diagnostic positif = **élévation des enzymes hépatiques** (transaminases > 10 fois la normale = 10N)

Gravité

Hépatite aiguë sévère = **TP < 50% (avec baisse du facteur V)**
Hépatite aiguë grave = **TP < 50% et encéphalopathie hépatique** (fulminante ou subfulminante selon le délai d'apparition de l'encéphalopathie p/r à l'ictère). Cliniquement : somnolence, astérixis, agitation, coma…
Possible dysfonction d'organe (++rénale, pulmonaire, circulatoire, hémorragies) en cas d'**hépatite fulminante**.

Evaluation en urgence de la gravité d'une hépatite aiguë :
- Constantes hémodynamiques, signes de choc
- Etat de vigilance, astérixis
- Glycémie
- TP, facteur V, INR
- Créatininémie
- Lactates

1° intention

Rechercher :
. Une **prise médicamenteuse** (toxicité directe dose-dépendante ou indirecte immuno-allergique)
. Un **toxique** (drogue, champignon, complément alimentaire, phytothérapie)
*/!\ **L'OH seul** ne cause pas d'hépatite aiguë sévère (>10N) mais peut être un cofacteur/décompenser une cirrhose*
Sérologies virales systématiques : **VHA, VHB, VHC et VHE** (VHD seulement si VHB positif)
Echo-Doppler : hépatopathie chronique, cause vasculaire (Sd de Budd Chiari) ou biliaire (migration lithiasique)
Selon le contexte : évoquer une hépatite hypoxémique (hypovolémie, état de choc, insuffisance cardiaque aiguë)

2° intention

Recherche de **pathologies plus rares** selon le contexte :
- Hépatite auto-immune (Ac anti-nucléaires et anti-tissus) : à évoquer ++ chez lez femmes
- Hémochromatose
- Maladie de Wilson : ++si consanguinité, atteinte neuro : cuprurie (24h), cuivre sérique, ↘ céruléoplasmine
- Infiltration tumorale
- HELLP syndrome, stéatose aiguë gravidique (pendant la grossesse)

TTT

TTT symptomatique ++, contre-indication aux facteurs aggravants (CI paracétamol, AINS, sédatifs, antiémétiques)
Si hépatite aiguë sévère (TP<50%) : adresser à un centre de transplantation hépatique
Surveillance biologique (transaminases, bilirubine, TP) : min hebdomadaire tant que la bilirubine est élevée

Hépatite chronique

Dg

Principalement asymptomatique, possible asthénie (++hépatite chronique C), symptômes de cirrhose
Diagnostic = persistance des perturbations du bilan hépatique > 6 mois (transaminases modérément élevées <5N, possible cholestase associée)

Etiologies

- **Alcool** : 1ère étiologie en France
- Stéatose métabolique (NASH) = 2ème cause la plus fréquente (y penser devant un Sd métabolique/diabète)
- Hépatites virales chroniques B, D et C
- Les hépatites auto-immunes
- Les maladies génétiques rares : déficit en alpha-1-antitrypsine, maladie de Wilson, hémochromatose

→ **Attention à la possible association de différentes étiologies ++**

Gravité

- Degré de **fibrose** = degré de cicatrice fibreuse du parenchyme (stade ultime = cirrhose), évalué par la biopsie hépatique / des méthodologies non invasives (marqueurs sanguins, mesure de l'élastométrie)
- Degré **d'activité de l'hépatite** = importance de l'inflammation donc du risqué de progression de la fibrose

Hépatite chronique	*TTT*	- Eliminer les facteurs aggravants : OH, Sd métabolique… - Chercher/prévenir/traiter la cirrhose : évaluation par score biochimique / fibroscanner - **Vaccin contre le VHA/VHB** si pas d'immunité - ALD 100% - **Suivi** NFS/plaquettes, transaminases/gamma GT, PAL, bilirubine, Albumine, TP (+FV si TP<70%), INR si cirrhose (score MELD), recherche co-infection VIH **+ Echographie abdominale** (+ IRM si anormale) : /6 mois si cirrhose, / 2 ans si hépatite B chronique sans cirrhose + **Fibroscopie œsogastrique** régulièrement si cirrhose

HÉPATITE A

Virologie	**VHA** = **virus à ARN**, non-enveloppé (= nu), du genre *Hepatovirus* : cause fréquente d'hépatite aiguë, non directement pathogène (c'est la réaction immunitaire qui entraîne les lésions) - Habituellement au cours de l'enfance ou chez l'adulte jeune ± **épidémies en collectivité** - Transmission **féco-orale** (eau contaminée surtout), principalement dans les pays en développement / si précarité - **Transmission sexuelle** : relations sexuelles entres hommes - Virémie faible et brève, avec élimination des particules virales dans les selles pendant 10 jours - Moins de 50% de la population française a été infecté par le VHA à l'âge de 50 ans (pays à faible risque endémique) - Guérison dans 100% des cas, aucun risque d'infection chronique à VHA
Hépatite aiguë	- Incubation courte : **10 à 45 jours** - **Hépatite aiguë** : le + souvent asymptomatique et bénigne, forme fulminante exceptionnelle (0,5%) - Diagnostic : - **IgM anti-VHA** (ELISA) : apparition rapide (hépatite aiguë) - **IgG anti-VHA** : persistant (immunité à long terme : infection guérie ou vaccination) - **Charge virale** (ARN) VHA : marqueur d'hépatite aiguë chez l'immunodéprimé (rarement fait en pratique) ➙ **Maladie à déclaration obligatoire +++**
Prévention	- **Hygiène** simple (lavage de mains, circuits alimentaires) - **Vaccin vivant inactivé** : 2 injections à 6-12 mois, pas de sérologie préalable sauf cas particulier **Recommandé** aux voyageurs en zone d'endémie, si hépatopathie/mucoviscidose, exposition professionnelle (crèche, institution, chaine alimentaire), homme ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH) + **Cas contact** : vaccination de l'entourage familial recommandée maximum 14 jours après les 1er signes du cas index

HÉPATITE B

- **Problème majeur mondial** : 1/3 de la population touchée par le VHB (2 milliards), 250 millions de porteurs chroniques
- **Zones de haute endémie** (prévalence > 8%) : Asie du Sud-Est, Afrique subsaharienne, Chine, Amazonie)
- **En France** : 7% de la population générale concernée, dont 280 000 infections chroniques (0,65%)
- Evolution vers une **cirrhose dans 20 % des cas**, puis vers **l'IHC** et/ou le **cancer hépatique** : 700 000 morts/an

➙ **Hépatite aiguë B = maladie à déclaration obligatoire**

Virologie		- **Virus à ADN** (détectable dans le sang) : **gène S** (protéine de l'enveloppe : Ag HBs), **région C** (Ag HBc et HBe : capside) - Formation d'un **ADNc circulaire,** quiescent dans les hépatocytes : possible réactivation à distance
	Contamination	- **Transmission verticale** (transplacentaire ou à l'accouchement) : mode principal en zone de haute endémie, risque proportionnel à la CV, sérovaccination précoce si mère porteuse d'Ag HBs - **Relation sexuelle** (IST) - **Contact avec du sang** ou **dérivé sanguin** : acte médical, toxicomanie IV ou tatouage/piercing - **Contact dans famille/collectivité** : partage d'objets de toilettes ou par lésions cutanées
	Evolution	- **Hépatite aiguë** : 70% asymptomatique, 30% symptomatique, dont 1% fulminante - **Guérison spontanée** dans 90 à 95% des cas - **Infection chronique** (5-10%) : - 70% d'**hépatite chronique** : **cirrhose** (20%), **CHC** (20%, 3-5%/an) - 30% de **portage inactif** **Selon la réponse immune de l'hôte :** ➙ Réponse forte : élimination virale, hépatite aiguë avec nécrose hépatocellulaire massive ➙ Réponse faible adaptée : infection asymptomatique puis guérison ➙ Réponse faible inadaptée : tolérance partielle, réplication persistante, hépatite chronique ➙ Réponse nulle : portage chronique asymptomatique avec réplication virale

Hépatite aiguë

- Incubation longue = **60 à 150 jours**
- ↗ **des symptômes et ↘ du risque de chronicité avec l'âge** :
  . A la naissance : asymptomatique, 90% de chronicité
  . Avant 5 ans : asymptomatique, 30% de chronicité à 4 ans
  . Après 5 ans : 30-50% symptomatique, 5-10% de chronicité
- **Diagnostic** : contage (IST…), groupe à risque ➙ **sérologie : Ag HBs ± IgM anti-HBc** (primo-infection ou réactivation)
- **Guérison** : **séroconversion HBe** (en 3 mois), puis **séroconversion HBs** (en 6 mois)
- **Hépatite B ancienne** : disparition des **Ac anti-HBe** en 1-2 ans et **anti-HBs** en 10-20 ans ➙ permet de dater l'infection

Diagnostic biologique

Ag HBs	Ac anti-HBc	Ac anti-HBs	Interprétation
-	-	-	- Absence de contact
-	-	+	- **Vaccination** (efficace si Ac HBs>10UI/L)
-	+	+	- **Infection ancienne guérie** (parfois Ac anti-HBs négatifs)
-	+	-	- Infection ancienne guérie > 10-20 ans (disparition des Ac anti-HBs) - Infection chronique AgHBe- en cours de guérison (risque réactivation)
+	-	-	- **Infection aiguë récente**
+	+	-	- **Infection aiguë ou chronique**

- **Ag HBe** et **ADN VHB** : marqueurs d'activité virale, utiles en cas d'infection VHB chronique
- **Charge virale** (ADN) **VHB** : marqueur d'hépatite aiguë chez l'immunodéprimé
- ➙ **Virus mutant pré-C** (70% des cas en France) = absence d'Ag HBe : sélectionné par l'immunité (Ac anti-HBe +)

Hépatite chronique

= **Ag HBs+ détectable > 6 mois**, évolue par phases, possible réactivations virales (DD de l'hépatite aiguë)

- **Stades** :
  . **Infection chronique** (tolérance immune) = très forte réplication (ADN VHB++), faible réponse immune, Ag HBe+, transaminases N, fibrose faible, contagiosité importante. Concerne les infection materno-fœtales / de la petite enfance ➙ **Pas d'indication de traitement**
  . **Hépatite chronique à Ag HBe ±** : hépatite chronique avec lésions hépatiques : ADN modérément élevé, transaminases fluctuantes, fibrose modérée/sévère, évolution vers la fibrose. Concerne les infections à l'âge adulte. ➙ **Traitement utile**. Si séroconversion HBe (Ac+) = arrêt de réplication ou mutation pré-core
  . **Infection chronique AgHBe-** (portage inactif) = Ag HBe-, Ac anti-HBe+, transaminases normales, ADN HB faible/nul. Taux de négativation Ag HBs = 1-3%/an. **Guérison quand Ac anti-HBs+** (sinon hépatite occulte)
- ➙ Evolution lente, silencieuse, variable selon l'âge/le statut immunitaire, découverte fréquemment au stade de cirrhose/CHC
- ➙ **Tant que l'Ac anti-HBs n'est pas présent : risque de réactivation en cas d'immunodépression (hépatite occulte) +++**

Portage inactif	- Transaminases normales - Séroconversion HBe : Ag HBe -, Ac anti-HBe + - ADN VHB faible < 2000 UI/ml	= Risque de cirrhose faible - Aucun traitement - DD : virus mutant pré-C en rémission transitoire
Hépatite active	**≥ 1 critère** : - Cytolyse hépatique - Ag HBe positif (si virus sauvage) - ADN VHB élevé > 2000 UI/mL	= Progression de l'infection - Cytolyse et réplication variable dans le temps
Complications	- **Cirrhose** : complique 20% des hépatites chroniques - **Carcinome hépato-cellulaire** /!\ possible même en l'absence de cirrhose +++ - **Périartérite noueuse** (précoce) - **Glomérulonéphrite extramembraneuse** ou **glomérulonéphrite membrano-proliférative**	

PEC

Objectif : contrôle de la réplication, frein de l'inflammation/fibrose. Eradication virale impossible.
Possible abstention thérapeutique (surveillance transaminases/AND VHB) ou TTT médicamenteux

TTT = **antiviral à action directe** : interféron pégylé (injectable) / analogues nucléosidiques/nucléotidiques (per os)
Prise quotidienne prolongée : le traitement bloque la réplication virale (effet suspensif sans guérison)
Indication portée par un spécialiste : ne concerne pas tous les patients !
Indiqué en cas d'hépatite grave (TP < 50% ou ictère prolongé) /fulminante liée au VHB : tenofovir/entecavir)

Prévention

Vaccins	- **Nourrissons :** obligatoire, vaccin hexavalent à 2 + 4 + 11 mois, dès la naissance si mère séropositive - **Enfants** : rattrapage possible en 2 inj séparées de 6 mois (recommandé pour tout enfant <16 ans) - **Professionnels de santé** - **Sujet à risque** : toxicomanie IV ou per-nasale, tatouage ou piercing, personne en contact avec un sujet porteur de l'Ag HBs, infection VIH / VHC, hémodialyse chronique/transfusions itératives, handicapés vivant en collectivité, partenaires sexuels multiples, IST récente, voyageur en pays de forte endémie, détenus, candidats à une greffe, hépatopathie chronique - **Si cas contact** : 3 injections rapprochées (J0, J7, J21 ou J0, M1, M2) puis rappel à 12 mois
Autres	- **Dépistage systématique du portage de l'Ag HBs chez les femmes enceintes +++** - **Sérothérapie anti-VHB** (**IgG anti-HBs**) : contage chez un sujet non vacciné (nouveau-né d'une mère porteuse, exposition accidentelle) - Préservatifs, matériel à usage unique (soins/toxicomanie), dépistage des donneurs (sang, organes)

HÉPATITE C

VHC : infection chronique chez 1% de la population mondiale (190 millions, zones endémiques au Sud+ : Afrique-Asie), prévalence en diminution en France (0,7% de la population soit <100 000 personnes)
Virus directement cytopathogène pour le foie. Pas de vaccin. Traitement curatif par antiviraux directs.

Virologie

Virus enveloppé à ARN simple brin, famille des *Flavivirus* : forte variabilité génomique, 6 génotypes (1, 2, 3, 4 en France)

Contamination

- **Transmission parentérale** +++ : transfusion sanguine < 1992, drogue IV ou sniffée, tatouage, acupuncture, atcd de soins hospitaliers lourds (dialyse, transplantation…), AES, proche porteur
- **Transmission maternofœtale** (risque faible < 5%)
- Transmission exceptionnellement sexuelle (plaies muqueuses, règles, HSH, co-infection VIH/VHC)

Evolution

- **Infection** : chronique dans 80 % des cas vs clairance de l'ARN VHC dans 20 % des cas
- **Cirrhose** : dans 10 à 20% des cas en 20 ans (++ si cofacteurs : OH, VHB, VIH, Sd métabolique), 50% de survie à 2 ans si cirrhose décompensée
- **Carcinome hépato-cellulaire** : 1-3% / an au stade de cirrhose uniquement

Hépatite aiguë

- **Incubation** : **15 à 90 jours**
- **Asymptomatique** dans la majorité des cas (80%) ou **symptômes non spécifiques** : fatigue, nausées, douleur de l'hypochondre droit, puis ictère, exceptionnellement hépatite aiguë sévère
- **Marqueurs** :
  . 1er marqueur : **ARN viral** (détectable dès la 1ère semaine de contamination)
  . **Ac anti-VHC** détectables au stade aigu de l'hépatite dès 12 semaines après contage
  . **Pic d'élévation des transaminases** (souvent > 10N) avant l'apparition des symptômes
  → Pour une **hépatite aiguë** = dosage ARN VHC + Ac anti-VHC en 1ère intention
  → Pour une **hépatite chronique** : Ac anti-VHC en 1ère intention, ARN VHC en 2e intention si sérologie positive
- **Guérison** (20%) : normalisation des transaminases, ARN viral indétectable (= charge virale négative), Ac anti-VHC+
- **Chronicité** (80%) = ARN viral détectable avec transaminases normales ou ↗ modérée

Hépatite chronique

= **Définition biologique : Ac anti-VHC+ et ARN VHC détectable > 6 mois**
- **Asymptomatique** dans la grande majorité des cas, ou **asthénie chronique**
- **Transaminases** : normales ou augmentées, avec fluctuation dans le temps
- **Génotypage du VHC** : si indication de traitement

Complications

- **Cirrhose,** avec risque de **carcinome hépatocellulaire** (jamais sans cirrhose)
- A tout stade :
  . **Cryoglobulinémie** : 20-50%, asymptomatique (sinon purpura/arthralgie/asthénie)
  . **Vascularite, hépatite auto-immune, syndrome sec**
  . **Glomérulonéphrite membrano-proliférative** (20%)
  . Cutanée : **porphyrie cutanée tardive**

TTT

= **Antiviraux directs** : ciblent les protéines virales, à utiliser en association, bonne tolérance, activité selon le génotype viral (possibles activité pangénotypique sur certaines combinaisons)
→ **Association** d'antiviraux à action directe pendant **8-12 semaines**
- **Indiqué si ARN VHC positif** = pour toute hépatite aiguë ou chronique
- Objectif : **réponse virologique soutenue** = ARN VHC indétectable **12 semaines** après le TTT, évite la cirrhose (/favorise la régression si présente), guérison des manifestations extrahépatiques
- **Guérison** (RVS) **>95%** des cas : sérologie positive persistante, ne protège pas d'une réinfection
- **Echec TTT** (5%) : échappement pendant le TTT, rechute virologique (< 12 semaines) ou réinfection (> 12 S)

Prévention

Lutte contre la transmission : préservatifs, matériel à usage unique, sécurisation des PSL
Dépistage +++, notamment les populations carcérales, toxicomanes, HSH

HÉPATITE D

Virus delta : virus à ARN circulaire simple brin, enveloppé : défectif, dépend du VHB pour sa multiplication, contage sexuel/sanguin. Hépatite chronique exposant le plus au risque de **cirrhose & de cancer du foie** !
- Population à risque : toxicomanie IV ou bassin méditerranéen, en Europe de l'Est, en Afrique noire et en Amérique du Sud (rare en France : cas importés+)
- **Recherche systématique d'infection VHD chez les patients VHB+** (5% de co-infection si VHB+), **+ sérologies VIH/syphilis**

Infection

- **Co-infection** (infection simultanée avec le VHB) : ↗ le risque d'hépatite fulminante (1 à 5%), guérison fréquente
- **Surinfection** (infection VHD chez un patient VHB chronique) : ↗ transaminases <10N, ↗ le risque de cirrhose (RR 10-20)
- Incubation : **30 à 45 jours**
- Marqueurs (systématique si VHB+) : **Ac anti-VHD** (Dg)**, ARN VHD** (persistance virale, hépatite de l'immunodéprimé)
- TTT : nouveaux antiviraux disponibles, indication non-systématique (idem VHB, selon lésions hépatiques/charge virale)
→ **Guérison** quasi-systématique en cas de co-infection VHB-VHD, rare en cas de surinfection (=> chronicisation++)

HÉPATITE E

VHE = **virus à ARN**, nu : hépatites aiguës épidémiques ou sporadiques, contamination différente selon le génotype
- **En France : 1ère cause d'hépatite aiguë virale**, par transmission zoonotique
- Transmission par **voie féco-orale** (eau contaminée surtout), ++ dans les zones hyperendémiques (Inde, Egypte…)
- Transmission par **ingestion de viande contaminée** (zoonose) dans les pays industrialisés
- Réservoir : **environnement, homme porteur asymptomatique, animal** (élevage de porcs, gibiers : sangliers, cervidés…)
- **Prévention** : mesures d'hygiène, cuisson des aliments (transmission zoonotique), dépistage PSL (immunodéprimé)

Infection

- Incubation : **10 à 40 jours**
- **Hépatite aiguë** : pas/peu symptomatique, <5% d'hépatite fulminante (surtout si hépatopathie chronique sous jacente)
- Diagnostic : -
  . **ARN VHE** = méthode de référence : dans le sérum ou dans les selles
  . **Ac anti-VHE** : IgM (peu sensibles, très spécifiques : hépatite aiguë de l'immunocompétent) et IgG
- **Guérison sans séquelle** en 1 mois
- **Forme chronique** avec **virémie persistante** : jusqu'à 60%, uniquement chez l'immunodéprimé +++